Aus der Medizinischen Universitätsklinik
Bürgerspital Basel

(Direktor: Prof. Dr. med. F. Koller)

Über die Wirksamkeit der Anticoagulantien-Dauertherapie nach cerebrovasculären Insulten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der gesamten Heilkunde
vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Universität Basel

von
HEINRICH MATTHYS
Zürich

1966

Druckerei H. Stürtz AG, Würzburg, 1968

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt
auf Antrag von Prof. Dr. F. Koller

Tag der Promotion: 17. November 1966

Die Dissertation erschien im »Archiv für Klinische Medizin«
214, 120-134 (1968)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Archiv für Klinische Medizin 214, 120—134 (1968)

Über die Wirksamkeit der Anticoagulantien-Dauertherapie nach cerebrovasculären Insulten

Heinrich Matthys

Medizinische Universitätsklinik, Bürgerspital, Basel (Direktor: Prof. Dr. F. Koller)

Eingegangen am 9. Dezember 1966

The Effect of Longterm Anticoagulant Therapy after Cerebrovascular Accidents

Summary. A follow-up study of 155 out of 1381 patients after their first apoplexy is reported. All thrombotic episodes were registered independently if the patients were on anticoagulants or not. It appears that the rate of recurrence of cerebrovascular accidents in the age group over 70 was lower in anticoagulated than in non-anticoagulated cases. Below 60 years of age the difference is not significant. Patients with hypertension are more prone to develop haemorrhagic complications during anticoagulant treatment. The therapeutic conclusions based on the collected statistical data are presented.

Zusammenfassung. Von 1381 Patienten mit cerebrovasculären Insulten wurden 155 ausgesondert und nach ihrer ersten Apoplexie über längere Zeit weiter beobachtet. Sämtliche thrombotischen Ereignisse, die mit und ohne AK-Verabreichung auftraten, sind registriert worden. Aus dieser Arbeit geht hervor, daß die Insultrezidive bei Patienten über 70 Jahren, die AK erhielten, deutlich weniger häufig sind als bei den nicht mit Antikoagulantien behandelten. Patienten unter 60 Jahren zeigen keinen Unterschied der Insultrezidivhäufigkeit mit und ohne AK-Prophylaxe. Patienten mit Hypertonie scheinen unter AK ein erhöhtes Blutungsrisiko aufzuweisen. Abschließend werden aus den statistischen Resultaten therapeutische Folgerungen gezogen.

Antikoagulantien (AK) werden heute zur Prophylaxe von venösen und arteriellen Thrombosen sowie von Embolien sehr häufig verwendet, wobei jedoch die cerebralen Gefäßverschlüsse eine Sonderstellung einnehmen. Bei letzteren ist deswegen besondere Vorsicht geboten, weil die Differenzierung der Thrombose und Embolie von der Hämorrhagie oft schwierig, für die Anwendung der AK aber unerläßlich ist. Die ersten Berichte über AK-Behandlung bei cerebrovasculären Insulten stammen von Wright [2—4], Askey und Cherry [5], Siekert [6], McDevitt et al. [7], Dalsgaard-Nielsen [8, 9], Schäfer [10], Hill et al. [11]. Milliken [12] betont die ausschließlich prophylaktische AK-Anwendung und deren Beschränkung auf streng definierte cerebrovasculäre Affektionen. Obwohl bereits ein beträchtliches Schrifttum über die AK bei cerebralen Insulten vorliegt, ist dieses Problem noch keineswegs geklärt. Manche Fragen, wie die nach dem Verhältnis zwischen Risiko und

Wirksamkeit, nach der Abgrenzung des Indikationsbereichs, der Behandlungsdauer etc. harren noch der endgültigen Beantwortung.

In der vorliegenden Arbeit wird die Wirksamkeit der AK-Prophylaxe nach cerebralen Insulten an ausgewählten, teils mit, teils ohne Antikoagulantien behandelten Patienten geprüft.

A. Auswahl der Patienten für eine Vergleichsstatistik

Alle im Verlaufe der Jahre 1958 bis und mit 1962 in das Krankenhaus Neumünster (damaliger Chefarzt: Prof. KOLLER), das Spital Rehalp (Chefärztin: Frau Dr. LOEFFLER) und in die Neurologische Universitätsklinik Zürich (Chefarzt: Prof. LÜTHY)[1] eingewiesenen Patienten wurden anhand der folgenden Diagnosen retrospektiv gesichtet:

Thrombosis in Art. cerebri, carotis et vertebralis.
Embolia in Art. cerebri, carotis et vertebralis.
Encephalomalacie.
Encephalorrhagie.
Oblongata-Syndrome.

Cerebrale Ausfallserscheinungen aufgrund venöser Durchblutungsstörungen sind in der vorliegenden Arbeit keine enthalten, ebenso keine funktionellen Zirkulationsstörungen extracerebraler Genese, soweit diese diagnostisch abgrenzbar waren. Folgende Kriterien waren für die Aufnahme der Patienten in diese Vergleichsstatistik maßgebend:

1. Die neurologischen Symptome cerebrovasculärer Genese bestanden länger als 24 Std.

2. Die Patienten wiesen keine der allgemein bekannten Kontraindikationen [1] für die Verabreichung von AK auf (insbesondere sollen nach KOLLER Patienten, deren Blutdruck längere Zeit über 200/100 mm Hg liegt, nicht mit AK behandelt werden.)

3. Eine Encephalorrhagie als Ätiologie des ersten Insults mußte mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden können.

4. Ausreichende Dokumentation über den Krankheitsverlauf.

Die Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die getroffene Auswahl:

Tabelle 1

	Krankenhaus Neumünster und Rehalp	Neurologische Universitätsklinik
Total durchgesehene KG	396	985
Keine AK wegen Hypertonie	217	696
Keine AK wegen hämorrhagischem ersten Insult	43	121
Ausgeschieden wegen mangelnder Dokumentation	42	107
Statistisch berücksichtigte Patienten	94 mit AK	61 nie AK

[1] Trotzdem es sich um zwei verschiedene Kliniken handelt, haben wir die Patienten so ausgewählt, daß zwei Gruppen gebildet wurden, die in bezug auf Alter, Geschlecht, Komplikationen (Hypertonie), Schweregrad des ersten Insults vergleichbar sind. Patienten, welche eine Kontraindikation gegen AK aufwiesen, wurden in beiden Gruppen ausgeschlossen. Die Patienten waren nur zu Beginn der Erkrankung hospitalisiert, wurden aber zu Hause weiter beobachtet.

Die *Insulte* wurden nach folgenden Kriterien in *drei Schweregrade* eingeteilt:

Vollständige Remission = l = leichter Insult; teilweise, deutliche Remissionen = m = mittlerer Insult; keine oder unbedeutende Remissionen = s = schwerer Insult.

Die *Auswahl der Patienten* für eine Langzeitbehandlung mit AK aus dem Krankengut der Spitäler Neumünster und Rehalp geschah durch die betreffenden Spitalärzte. Alle Patienten, die nie AK erhielten, stammen aus dem Krankengut der neurologischen Universitätsklinik Zürich, wo zu dieser Zeit, im Gegensatz zu den oben erwähnten Spitälern, nach cerebrovasculären Insulten keine AK-Prophylaxe durchgeführt wurde. Die Auswahl dieser Patienten geschah durch mich *unter Anwendung genau gleicher Selektionskriterien, wie sie in den Spitälern Neumünster und Rehalp für die AK-Gruppen zur Anwendung kamen.*

Die Angaben über den Verlauf der cerebralen und extracerebralen, thromboembolischen Ereignisse, weiterer Rezidive, „Quickkontrollen", AK und andere Medikamente, insbesondere Antihypertensiva, beschafften wir uns mittels eines *Fragebogens*, den wir an Haus- und Spitalärzte sowie an den Erkrankten oder dessen Angehörige sandten[2].

Die nach der Auswahl (s. Tabelle 1) verbliebenen 155 Patienten wurden aufgrund verschieden langer Beobachtungszeiten mit und ohne AK in vier Gruppen eingeteilt:

Gruppe I: Dauernd mit AK behandelte Patienten

Durchschnittsalter: 67 Jahre	ältester Patient: 89 Jahre jüngster Patient: 54 Jahre	
Geschlechtsverteilung:	9 Frauen 12 Männer	total 21 Patienten
Schweregradverteilung der *ersten* Insulte:	5 leichte 15 mittlere 1 schwerer	total 21 Patienten

Es handelt sich dabei um Patienten, die nach dem ersten Schlaganfall antikoaguliert wurden und bis zum Beobachtungsende ununterbrochen unter AK-Therapie standen.

Gruppe II: Patienten mit verspätetem Therapiebeginn

Durchschnittsalter: 70 Jahre	ältester Patient: 86 Jahre jüngster Patient: 46 Jahre	
Geschlechtsverteilung:	11 Frauen 18 Männer	total 29 Patienten
Schweregradverteilung der *ersten* Insulte:	20 leichte 8 mittlere 1 schwerer	total 29 Patienten

Diese Patienten wurden erst nach einer längeren Beobachtungszeit ohne AK nach dem ersten oder x-ten Insult antikoaguliert. Die AK wurden bis zum Beobachtungsende nie abgesetzt.

[2] An dieser Stelle möchte ich allen Kollegen und Patienten, die durch die Beantwortung unseres Rundschreibens am Gelingen dieser Arbeit teil hatten, recht herzlich danken.

Gruppe III: Intermittierend mit AK behandelte Patienten

Durchschnittsalter: 68 Jahre	ältester Patient: 84 Jahre jüngster Patient: 37 Jahre	
Geschlechtsverteilung:	15 Frauen 29 Männer	total 44 Patienten
Schweregradverteilung der *ersten* Insulte:	19 leichte 19 mittlere 6 schwere	total 44 Patienten

Wegen der Vermutung, das brüske Absetzen der AK könnte das Auftreten von thromboembolischen Komplikationen begünstigen, wurden die Patienten, bei welchen man die AK-Prophylaxe ein- bis mehrmals absetzte, gesondert in dieser Gruppe zusammengefaßt. Sie sind auch separat in der graphischen Darstellung 2 aufgeführt.

Gruppe IV: Nie mit AK behandelte Patienten

Durchschnittsalter: 70 Jahre	ältester Patient: 87 Jahre jüngster Patient: 46 Jahre	
Geschlechtsverteilung:	24 Frauen 37 Männer	total 61 Patienten
Schweregradverteilung der *ersten* Insulte:	30 leichte 15 mittlere 16 schwere	total 61 Patienten

Für sämtliche statistischen Vergleiche zwischen den vier Gruppen wurde *nur die Häufigkeit des Auftretens von Insultrezidiven berücksichtigt.*

Auf eine ätiologische Aufteilung der Diagnose Encephalomalacie wurde wegen der im Einzelfall oft schwer abzuklärenden Genese (Embolie, Thrombose, extracerebrale Faktoren) verzichtet. Extracerebrale arterielle und venöse thromboembolische Ereignisse wurden vollständigkeitshalber in die Tabelle 2 und die graphischen Darstellungen 1 und 2 eingetragen. Als Zeiteinheit für die Angabe der Beobachtungsdauer nach dem ersten Insult wurde der Monat gewählt.

Die AK-Prophylaxe geschah im allgemeinen mittels Dicumarolpräparaten. Nur in drei Fällen wurde die AK-Therapie sofort nach dem Ereignis mit Heparin eingeleitet. Der therapeutische Bereich (Quickwerte zwischen 15—30%) wurde im Mittel *10 Tage nach der Diagnose* eines nichthämorrhagischen Insults erreicht. Dadurch sollte die Gefahr einer Überführung einer weißen in eine rote Erweichung weitgehend vermieden werden können.

Die Tabelle 2 gibt einen summarischen Überblick der thrombotischen Komplikationen nach dem ersten Insult bei total 155 Patienten sowie der verschieden langen Beobachtungszeiten mit und ohne AK in den vier Gruppen. Die graphische Darstellung 1 faßt die Patientengruppen I, II und IV zusammen. Diese haben, im Gegensatz zur Gruppe III (graphische Darstellung 2), entweder nie AK erhalten oder die AK-Therapie wurde, einmal eingeleitet, bis zum Beobachtungsende nie abgesetzt.

Tabelle 2

	Gruppe I 21 Pat., dauernd AK	Gruppe II 29 Pat.		Gruppe III 44 Pat.		Gruppe IV 61 Pat., nie AK
		vor AK	mit AK	ohne AK	mit AK	
Beobachtungsmonate	689	1074	606	1493	388	2341
Insultrezidive total	9	33	1	42	2	54
Durchschnittlich ein Insultrezidiv nach Monaten	76	33	606	35	194	44
eATE total	1	6	0	4	1	8
eVTE total	6	10	1	22	0	28

Total der AK Monate aller vier Gruppen: 1683
Total der nicht AK-Monate aller vier Gruppen: 4908
Total der Insultrezidive unter AK-Therapie: 12
Total der Insultrezidive ohne AK-Therapie: 129
eATE = *e*xtracerebrale *a*rterielle *t*hrombotische *E*reignisse; eVTE = *e*xtracerebrale *v*enöse *t*hrombotische *E*reignisse.

B. Resultate

a) Die cerebralen Insultrezidive unter AK-Prophylaxe

94 Patienten aus den Gruppen I, II und III erhielten gesamthaft während 1683 Monaten AK. Es traten innerhalb dieser Zeit zwölf thromboembolische cerebrale Komplikationen auf, die einzeln kurz kommentiert werden sollen:

Gruppe I. Bei den 21 Patienten, welche während 689 Monaten dauernd mit AK behandelt wurden, traten neun Insultrezidive auf (s. Tabelle 2). Davon entfallen drei leichte auf eine Frau (KG 2016/61) mit einem rezidivierenden Basilarissyndrom im Anschluß an eine Thrombose der Art. basilaris. Angaben über die Höhe des „Quickwertes" zur Zeit der drei Rezidive konnten leider nicht in Erfahrung gebracht werden. Ein weiteres leichtes Insultrezidiv manifestierte sich bei einem 57jährigen Mann (KG 510/60) in Form einer kurzdauernden, passageren Farbenagnosie; es bestanden keine Anhaltspunkte für eine zu kurze oder zu lange Prothrombinzeit während des Ereignisses. Der gleiche Patient erlitt unter der AK-Therapie zwei venöse Thrombosen mit zwei Lungenembolien, was mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine ungenügende AK-Therapie schließen läßt. Bei einem dritten Patienten (KG 1191/60) ereigneten sich zwei leichte Insultrezidive, die nur von ihm selbst als flüchtige, ca. 24 Std dauernde Sprachstörungen wahrgenommen wurden.

Ein schon während Jahren mit AK behandelter Patient (KG 2858/58) erlitt bei einem Quickwert von 41% einen leichten Insult. Bei einer 70jährigen Frau (KG 2394/58) kamen zwei Rezidive vor, zuerst ein Insult mittlerer Schwere in Form einer fraglichen Encephalorrhagie bei

nicht meßbarer Prothrombinzeit, 3 Jahre später eine tödliche Hirnblutung (Ventrikeldurchbruch bei einem Quickwert von 21%). Die Verstorbene war 8 Jahre lang mit AK behandelt gewesen. Eine Autopsie wurde bei ihr nicht vorgenommen.

Gruppe II. Während einer Beobachtungszeit von total 606 Monaten trat bei 29 unter AK-Prophylaxe stehenden Patienten ein einziges mittelschweres Insultrezidiv auf. Es handelte sich um einen Patienten (KG 406/58) mit einem Wallenberg-Syndrom, der nach einem Jahr AK-Prophylaxe ein Insultrezidiv bei einem Quickwert von 40% erlitt.

Gruppe III. Bei den 44 Patienten dieser Gruppe wurde die AK-Prophylaxe 50mal unterbrochen. Die totale Beobachtungszeit mit AK beträgt 388 Monate. Bei einem Patienten (KG 2360/60) ereignete sich in einer Hypertoniekrise (trotz regelmäßiger Einnahme von blutdrucksenkenden Mitteln) ein Insultrezidiv mit teilweiser Remission. Die Lumbalpunktion ergab einen blutigen Liquor bei einem Quickwert von 38%. Ein anderer Patient dieser Gruppe (KG 222/59) erlitt ein schweres Insultrezidiv unter AK (der Quickwert betrug 41%), dem er nach 14 Tagen erlag. Der Autopsiebericht lautete: Status cribrosus cerebri, Rindenmalacie rechts (keine Blutung), Myokardfibrose und Coronarsklerose. Als Todesursache wurde ein akutes Herzversagen bei Encephalomalacie rechts angenommen.

b) Die cerebralen Insultrezidive im AK-freien Intervall und bei den nie mit AK-behandelten Patienten

Gruppe II. Alle 29 Patienten dieser Gruppe wurden während 1074 Monaten nach dem ersten Insult bis zur Einleitung der AK-Therapie beobachtet. Es ereigneten sich 33 Insultrezidive (19 leichte, 11 mittlere und 3 schwere).

Gruppe III. Von den 44 Patienten dieser Gruppe wurden 23 (wie die Patienten der Gruppe II) verspätet mit AK behandelt. Die Beobachtungszeit bis zur Einleitung der AK-Prophylaxe beträgt total 628 Monate. In diese Zeitspanne fallen 24 Insultrezidive (10 leichte, 11 mittlere und 3 schwere).

Außerdem wurde bei den 44 Patienten die AK-Prophylaxe 50mal innerhalb von maximal 3 Tagen abgebrochen. Die Beobachtungsdauer nach dem Abbruch der AK-Therapie beträgt total 865 Monate. Während dieser Zeitspanne ereigneten sich noch 18 Insultrezidive (9 leichte, 4 mittlere und 5 schwere), wovon 7 innerhalb 6 Wochen nach dem Sistieren der AK (s. graphische Darstellung 2).

Gruppe IV. Diese 61 nie mit AK behandelten Patienten wurden während 2341 Monaten beobachtet. Sie erlitten total 54 Insultrezidive (26 leichte, 9 mittlere und 19 schwere). Es fällt auf, daß diese Patienten aus der neurologischen Universitätsklinik mehr schwere Apoplexien als

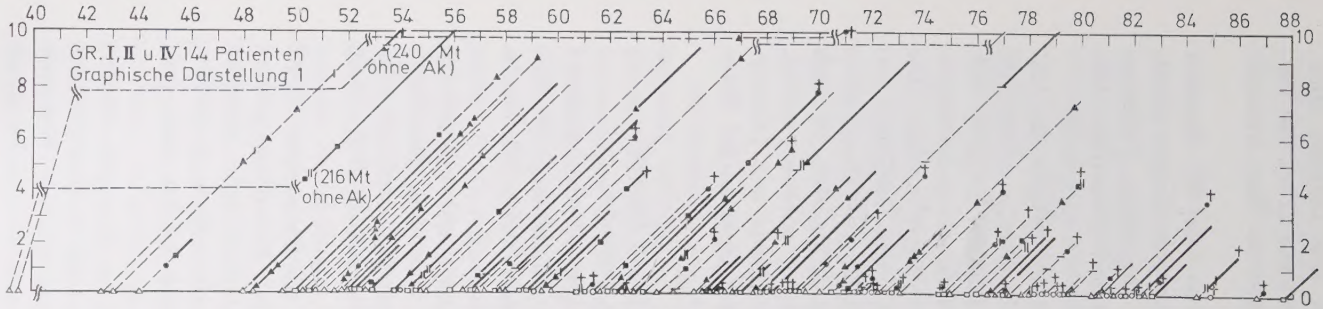

Abb. 1

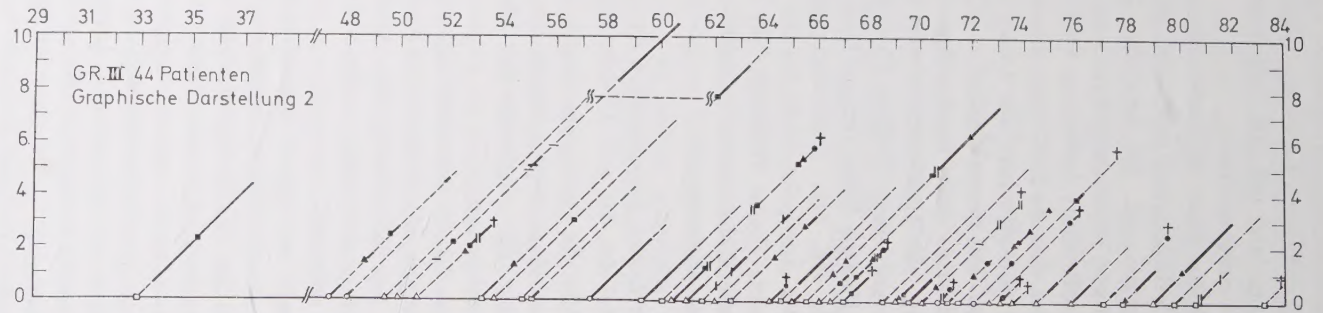

Abb. 2

Abb. 1 u. 2. Diese beiden Darstellungen geben Auskunft über die zeitliche Folge sämtlicher thrombotischen Komplikationen mit und ohne AK. Ebenso erlauben sie uns einen Einblick in die Altersverteilung unseres Patientenguts. Jede Gerade mit einer Neigung von 45° stellt einen Patienten dar. Die ausgezogenen Anteile entsprechen den Zeitspannen mit, die unterbrochenen denjenigen ohne AK-Therapie. Auf der *Abszisse* ist das *Lebensalter* beim Auftreten des ersten cerebralen Insults ablesbar. Auf der *Ordinate* ist die *Beobachtungsdauer* (im Bereich von 0—10 Jahren) für jeden Patienten erkennbar. Symbolik der eingezeichneten thromboembolischen Komplikationen: △, ▫, ○ leichte, mittlere, schwere *erste* Insulte; ▲, ▪, ● leichte, mittlere, schwere Insult*rezidive*; — extra cerebrale arterielle thromboembolische Ereignisse (infarctus cordis etc.); | extracerebrale venöse thromboembolische Ereignisse (z. B. Beinvenenthrombosen) (|| venöse Thrombose gefolgt von Lungenembolie); † Patient am Beobachtungsende gestorben

erstes Insultereignis aufwiesen als diejenigen der Gruppen I—III. Von den 16 Patienten mit schweren initialen Apoplexien der Gruppe IV starben 14 nach einem Monat ohne Anzeichen eines weiteren Rezidivs. Sie beeinflussen also unsere Statistik, welche auf einem Insultrezidivvergleich basiert, eher zu ungunsten der Patienten, welche dauernd AK erhielten.

C. Statistische Auswertung

Wir nehmen an, die *Rezidivhäufigkeit von cerebralen Insulten* sei sowohl eine Funktion des Lebensalters als auch der Beobachtungsdauer jedes einzelnen Patienten nach dem ersten Insult. Wir postulieren als statistische Arbeitshypothese, die AK hätten keinen Einfluß auf die Häufigkeit des Auftretens von Insultrezidiven (sog. *Nullhypothese*). Aufgrund dieser Annahmen teilen wir das gesamte Krankengut der graphischen Darstellungen 1 und 2 in *drei Altersklassen* ein (Patienten mit Beobachtungszeiten unter 60 Jahren, solchen von 60—70 Jahren und schließlich solchen mit über 70 Jahren).

Die beobachteten Insultrezidive mit und ohne AK werden, bei Annahme von gleich langen Beobachtungszeiten, den mit und ohne AK zu erwartenden Insultrezidiven gegenübergestellt. Mittels des X^2-Testes wird darauf die Nullhypothese auf ihre Verwerfbarkeit geprüft. Dieses Testverfahren setzt die vollständige Unabhängigkeit jedes thrombotischen bzw. embolischen Geschehens von dem Vorangehenden voraus.

Die Insultrezidive der Gruppen I, II und IV (graphische Darstellung 1) mit und ohne AK in drei Altersgruppen aufgeteilt:

	Mit AK	Ohne AK	Signifikanz der Differenz
Unter 60 Jahren			
beobachtet	8	27	
erwartet	8,5	26,5	
Differenz	0,5	0,5	—
60—70 Jahre			
beobachtet	2	24	
erwartet	7,35	18,65	
Differenz	5,35	5,35	+
Über 70 Jahre			
beobachtet	0	36	
erwartet	11,2	24,8	
Differenz	11,2	11,2	+++

Die Insultrezidive der Gruppe III (graphische Darstellung 2) mit und ohne AK in drei Altersgruppen aufgeteilt:

	Mit AK	Ohne AK	Signifikanz der Differenz
Unter 60 Jahren			
beobachtet	0	8	
erwartet	1,6	6,4	
Differenz	1,6	1,6	—
60—70 Jahre			
beobachtet	2	17	
erwartet	3,82	15,18	
Differenz	1,82	1,82	—
Über 70 Jahre			
beobachtet	0	17	
erwartet	3,75	13,25	
Differenz	3,75	3,75	+

Sicherheitsgrenzen: $-- = P > 5\%$; $+ = 5\% > P > 1\%$; $++ = 1\% > P > 1‰$; $+++ = P < 1‰$.

Fassen wir die gesamte Beobachtungszeit aus den Patientengruppen I bis IV (graphische Darstellungen 1 und 2) ohne Altersaufteilung zusammen und beurteilen die Insultrezidive während der AK-Prophylaxe und den Perioden ohne AK global mit Hilfe des gleichen statistischen Verfahrens, so erhalten wir folgenden signifikanten Unterschied für die Häufigkeit des Insultrezidivs:

Insultrezidive global	Mit AK	Ohne AK	Signifikanz
Beobachtet	12	129	
Erwartet	36	105	
Differenz	24	24	+++

Um die Abhängigkeit sämtlicher Insultrezidive vom ersten Insult besser beurteilen zu können, möchten wir ein *zweites statistisches Prüfverfahren* anwenden. Wir betrachten sämtliche Patienten des gesammelten Krankengutes (graphische Darstellung 1 und 2) während eines Jahres nach dem Auftreten ihres ersten Insultes, sofern ihre Beobachtungszeit dies erlaubt und sie während dieser Zeitspanne entweder ausschließlich oder überhaupt keine AK erhielten. Die *Anzahl* der Insultrezidive pro Patient wird in diesem Test nicht berücksichtigt; entscheidend ist nur die Zahl der Patienten mit und ohne entsprechenden Ereignissen. Es ergibt sich die folgende Vier-Feldertafel:

	Mit AK	Ohne AK	
Patientenzahl mit Insultrezidiven	3	13	16
Patientenzahl ohne Insultrezidive	18	49	67
	21	62	83

Signifikanz: —

D. Diskussion

Es ist außerordentlich schwierig, dem beschriebenen Krankengut statistisch gerecht zu werden. Dies liegt weniger an den zur Verfügung stehenden statistischen Methoden, als an der Unkenntnis des im Einzelfall entscheidenden pathogenetischen Mechanismus, der zum Gefäßverschluß führt.

Tabelle I zeigt uns einmal mehr die *numerische Bedeutung der Hypertonie* beim Zustandekommen eines cerebrovasculären Geschehens. Aufgrund unseres ausgewählten Krankengutes soll die Beantwortung folgender Fragen versucht werden:

1. Sind AK eine wirksame Prophylaxe cerebrovasculärer Insulte?

Betrachten wir mit dem ersten Test die Gesamtzahl aller Insultrezidive mit und ohne AK, so fällt uns der statistisch hoch signifikante Unterschied ($P < 1‰$) auf. Das zweite Prüfungsverfahren weist in gleicher Richtung, führt aber zu keinem signifikanten Unterschied ($P > 5\%$).

Analysieren wir dasselbe Krankengut aufgrund des ersten statistischen Prüfungsverfahrens näher, indem wir die Patienten in drei Altersgruppen aufteilen (unter 60 Jahren, 60—70 Jahre und über 70 Jahre), so ergibt sich interessanterweise ein signifikanter Unterschied der Insultrezidive mit und ohne AK (graphische Darstellung 1, Gruppen I, II und IV) nur in der Altersstufe über 70 Jahre ($P < 1‰$). Unter 60 Jahren zeigte sich überhaupt keine Abweichung der beobachteten Insultrezidive von den zu erwartenden. Die Resultate der Gruppe III (graphische Darstellung 2) weisen in derselben Richtung; den deutlichsten Unterschied finden wir ebenfalls im Alter über 70 Jahre ($P < 5\%$), wobei sich hier der später noch zu diskutierende Effekt des plötzlichen Absetzens der AK ungünstig auf die Rezidivhäufigkeit ausgewirkt haben dürfte. Es drängt sich daher die überraschende Schlußfolgerung auf, daß Patienten über 70 Jahre besonders gut auf die AK-Prophylaxe ansprechen. Sie steht im Gegensatz zur Wirksamkeit der AK bei Coronarverschlüssen.

2. Gefahren der AK-Prophylaxe nach cerebrovasculären Insulten

a) Cerebrale Komplikationen. Von den 12 während 1683 „AK-Monaten" beobachteten Insultrezidiven waren drei hämorrhagisch (vgl. Abschnitt Ba, Gruppe I—III).

Nach Wright [4] verteilen sich die drei häufigsten Ursachen einer Hemiplegie (ohne AK) wie folgt: Blutung 8—15%, Thrombose 70—80%, Embolie 5—22%.

Das Verhältnis Encephalomalacie zur Encephalorrhagie beträgt in unserem Falle während einer Beobachtungszeit von 1683 AK-Monaten 9:3. Obwohl diese Zahlen wegen der getroffenen Auswahl und der geringen Zahl von Fällen nicht mit den Angaben von Wright vergleichbar

sind, ist ein erhöhtes cerebrales Blutungsrisiko unter AK nicht von der Hand zu weisen. Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß in der nie mit AK behandelten Vergleichsgruppe IV die Patienten mit einer Encephalorrhagie als erstes Insultereignis bewußt nicht berücksichtigt wurden. Diese Fälle hätten a priori eine Kontraindikation für die AK-Prophylaxe dargestellt.

Der Vergleich der Gruppen II und III (s. Tabelle 2), in denen die *gleichen Patienten sowohl mit als auch ohne AK beobachtet* wurden, mag hier einige Anhaltspunkte geben. 73 Patienten erlitten während einer 994 Monate dauernden AK-Therapie drei Insultrezidive, wobei eines sich als Hämorrhagie herausstellte (KG 2360/60). Bei den gleichen Patienten traten während einer 2518monatigen Beobachtungszeit ohne AK 71 Rezidive auf, wobei kein einziges als hämorrhagisch zu bezeichnen war. Nach Wright würden wir in der Periode ohne AK ca. sieben Hämorrhagien (8—15%) erwarten. Nachdem aber die Patienten für diese Untersuchung so ausgewählt wurden, daß keiner einen höheren Blutdruck als 200/100 mm Hg aufwies, und bekanntlich die „Hypertoniker" einen großen Teil der hämorrhagischen, cerebralen Insulte bestreiten, erscheint der Prozentsatz der Encephalorrhagie bei mit AK Behandelten (33%) um so bemerkenswerter.

In diesem Zusammenhang muß darauf hingewiesen werden, daß der Patient (KG 2360/60) seine Encephalorrhagie in einer Hypertoniekrise erlitt, einen Tag nach Absetzen der AK bei einem „Quickwert" von 38%. Die AK mußten abgesetzt werden, weil der Blutdruck trotz Hypotensiva nicht mehr in den geforderten Schranken gehalten werden konnte.

Die geringe Zahl von Insultrezidiven unter AK-Prophylaxe scheint heute noch auf Kosten eines erhöhten Blutungsrisikos zu gehen. Um so wichtiger ist es deshalb, Risikofälle rechtzeitig zu erkennen und von der AK-Therapie auszuschließen.

b) Extracerebrale AK-Komplikationen. Bei einem Patienten (KG 2430/58) trat eine Makrohämaturie auf, da der „Quickwert" unter den meßbaren Bereich abgesunken war. Ein Wechsel des Cumarinpräparates erlaubte die Prothrombinzeit besser innerhalb therapeutischer Grenzen zu halten.

Ein 79jähriger Arzt (KG 1397/60) erlitt eine Nierenblutung bei einem „Quickwert" von 15% und einem Faktor X von 10%. Die retroperitoneale Blutung konnte erst mittels Konakion (Vitamin K_1) gestillt werden. Die AK-Therapie wurde nach einem einmonatigen Unterbruch wieder aufgenommen. Daß bei drei Patienten der „Quickwert" zur Zeit des Insultrezidivs nicht im therapeutischen Bereich von 15—30% (Geigy-Thrombokinase) lag, muß als Versagen der Ärzte oder der Patienten, jedoch nicht unbedingt als ein solches der AK gewertet werden.

3. Erhöht das plötzliche Absetzen der AK die Gefahr weiterer thrombotischer Komplikationen?

Bei den 44 Patienten der Gruppe III wurden die AK 50mal innerhalb von 1—3 Tagen abgesetzt, weil entweder dem Kranken die konstante

Tabletteneinnahme und die regelmäßigen „Quick"-Kontrollen mißfielen oder vom behandelnden Arzt nicht mehr als nötig erachtet wurden. Nach dem Sistieren der AK-Prophylaxe ereigneten sich 17 Insultrezidive (9 l, 4 m, 4 s) während der 869 nachfolgenden Beobachtungsmonaten. Hiervon entfallen sieben Rezidive (2 l, 2 m, 3 s) in die ersten 6 Wochen nach Absetzen der AK. Die restlichen zehn Insulte ereigneten sich drei oder mehr Monate nach Abbruch der AK-Therapie (vgl. graphische Darstellung 2).

Bei den Patienten, welche ihr erstes Rezidiv innerhalb des ersten Monats nach plötzlichem Absetzen der AK erlitten, trat das cerebrovasculäre Ereignis durchschnittlich 14 Monate nach dem vorangegangenen Insult auf. Vergleicht man diesen Wert mit demjenigen der nie antikoagulierten Patienten (Gruppe IV), welche durchschnittlich erst nach 43 Monaten einen zweiten Insult erlitten (vgl. Tabelle 2), so kann man sich des Eindrucks nicht erwehren, daß das *plötzliche Absetzen der AK* das Auftreten erneuter *thrombotischer Komplikationen begünstigte.*

Um diesen Sachverhalt statistisch zu stützen, zählten wir die Patienten mit Insultrezidiven, die 0—2 Monate und 2—4 Monate nach dem brüsken Absetzen der AK-Therapie auftraten; ihnen stellten wir in der nachfolgenden vier-Feldertafel diejenigen gegenüber, welche in diesen Zeitintervallen keine Insultrezidive zu verzeichnen hatten.

	0—2 Monate nach dem Absetzen der AK	2—4 Monate nach dem Absetzen der AK	
Patientenzahl mit Insultrezidiven	7	2	9
Patientenzahl ohne Insultrezidive	43	35	78
	50	37	87

Der negative „Absetzungseffekt" der AK scheint nach diesem, dem Phänomen nicht ganz gerecht werdenden Verfahren statistisch nicht signifikant ($P > 5\%$). Über den Wert des langsamen Abbaus der AK-Dosis kann aus der vorliegenden Arbeit nichts ausgesagt werden.

4. Dürfen „Hypertoniker", die mit Hypotensiva behandelt werden, gleichzeitig AK erhalten?

In 14 Fällen von total 94 Patienten, die AK erhielten, konnte die Einnahme von Hypotensiva nachträglich nicht mehr in Erfahrung gebracht oder ausgeschlossen werden. Sie wurden daher in der nachstehenden Tabelle 3 nicht aufgeführt. Die verbleibenden 80 Patienten werden in zwei Kategorien eingeteilt und einander nach folgenden Gesichtspunkten gegenübergestellt:

Kategorie 1: AK-Patienten mit Hypotensiva.

Kategorie 2: AK-Patienten ohne Hypotensiva.

Von diesen 80 Patienten, welche in den Spitälern Neumünster und Rehalp mit AK behandelt wurden, erhielten 28 Antihypertensiva, um den Blutdruck im

geforderten Bereich zu halten. [Von den 61 Patienten der neurologischen Universitätsklinik (Gruppe IV) hatten alle dauernd einen Blutdruck von unter 200/100 mm Hg ohne Antihypertensiva; sie sind in der folgenden Tabelle 3 nicht aufgeführt.]

Tabelle 3

	Kategorie 1 AK + Hypotensiva	Kategorie 2 AK ohne Hypotensiva
Patientenzahl	28	52
Beobachtungsmonate	457	1059
Total EM-Rezidive	1 (m)	10 (6 l, 1 m, 3 s)
Total ER-Rezidive	1 (m)	—
BD ohne Hypotensiva	über 200/100 mm Hg	unter 200/100 mm Hg

EM = Encephalomalacie; ER = Encephalorrhagie.

Statistisches Testverfahren analog dem zuerst für die Insultrezidive verwendeten (Voraussetzung: alle Insultrezidive voneinander unabhängig).

	AK + Hypotensiva	AK ohne Hypotensiva
Beobachtete Insultrezidive	2	10
Erwartete Insultrezidive	3,6	8,4
Differenz	1,6	1,6
Signifikanz: —		

Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($P \sim 30\%$), was aufgrund der getroffenen Selektion (keine schweren „Hypertoniker") zu erwarten war.

Die in Tabelle 3 einander gegenübergestellten Patienten der Kategorien 1 und 2 verteilen sich auf die Gruppen I, II und III wie folgt:

Tabelle 4

Gruppen	Kategorie 1 AK + Hypotensiva			Kategorie 2 AK ohne Hypotensiva		
	I	II	III	I	II	III
Patientenzahl	3	9	16	15	19	18
Beobachtungsmonate pro Gruppe	58	240	159	593	303	163
EM-Rezidive	0	1 m	0	8 [a]	0	2 s
ER-Rezidive	0	0	1 m	0	0	0

[a] 6 l, 1 m, 1 s.

Die ungenügende Zahl der Beobachtungen erlaubt hier keine statistische Aussage.

Die Resultate aus den Tabellen 3 und 4 sprechen nicht gegen die Annahme von der Bedeutung der Hypertonie beim Zustandekommen

hämorrhagischer apoplektischer Insulte unter AK: Das einzige hämorrhagische Insultrezidiv (KG 2360/60) ereignete sich in einer Hypertoniekrise, während die unter normotonen Verhältnissen beobachteten Rezidive keine hämorrhagischen Tendenzen zeigten.

5. Ist das hohe Alter eine Kontraindikation für die AK-Therapie?

Von den total 94 mit AK behandelten Patienten waren 42 am Ende der Beobachtungszeit über 70 Jahre alt. Ihr Durchschnittsalter betrug 77,3 Jahre. Sie erhielten AK während insgesamt 469 Monaten. Insultrezidive traten in dieser AK-Periode keine auf. Die einzige AK-Komplikation war die bereits (unter Frage 3) beschriebene Retroperitonealblutung (KG 1397/60) bei einem „Quickwert" von 15%. Aus diesen Angaben läßt sich keine Kontraindikation der AK-Prophylaxe für das höhere Alter ableiten. Wie schon früher erwähnt, scheinen *bei Berücksichtigung der allgemeingültigen* Kontraindikationen (die im Alter häufiger vorkommen) gerade Patienten über 70 Jahre für die AK-Langzeitprophylaxe besonders geeignet.

Abschließend seien die während der 1683monatigen Beobachtungszeit mit AK und der 4908 Monate ohne AK verstorbenen Patienten kurz besprochen. In der AK-Periode starben von 94 Patienten 13, 3 davon an thrombotischen Hirnkomplikationen; von den restlichen 10 verschieden 7 an Todesursachen, die weder mit Thrombose und Embolie noch mit AK in Zusammenhang gebracht werden konnten.

Bei den letzten drei Verstorbenen konnte die Todesursache nicht mehr einwandfrei gefunden werden. Die drei an thrombotischen Hirnkomplikationen Verstorbenen waren: 1. Ein 80jähriger Mann (KG 1397/59), der nach seiner zweiten Apoplexie sogleich mit AK behandelt worden war, aber trotzdem nach 14 Tagen an den Folgen des Insultes starb. Autopisch konnten keine Zeichen einer primären oder sekundären Encephalorrhagie gefunden werden. 2. Führte, wie in anderem Zusammenhange bereits erwähnt, eine Encephalorrhagie mit Ventrikeldurchbruch zum Tod (KG 2394/58). Bei einem dritten Patienten (KG 284/59) trat trotz AK ein schweres Insultrezidiv mit tödlichem Ausgang ein.

Während einer 4893monatigen Beobachtungszeit ohne AK starben von insgesamt 134 Patienten 52. 27 kamen an den direkten oder indirekten Folgen (Aspirationspneumonie) eines cerebralen Insults ad exitum. Acht weitere verschieden aufgrund extracerebraler, thromboembolischer Komplikationen (Lungen- und Herzinfarkt). In 13 Fällen konnte keine Beziehung der Todesursache zu thrombotischen Geschehen gefunden werden, was auch mit größter Wahrscheinlichkeit für die restlichen vier Patienten gilt, bei denen keine einwandfreie Todesursache (Tod an sog. Altersschwäche) ermittelt werden konnte.

Therapeutische Vorschläge

Aus der vorliegenden Arbeit ergeben sich einige Folgerungen für die Auswahl von Patienten, die für die AK-Langzeitprophylaxe nach

cerebrovasculären Insulten geeignet erscheinen: Gelingt es, den *Blutdruck* mittels Hypotensiva konstant *unter 200/100 mm Hg* zu halten, so scheint eine gleichzeitige *Therapie mit AK verantwortbar*. Das *plötzliche Absetzen der AK* soll *vermieden* werden, da innerhalb von 1—2 Monaten nach dem brüsken Sistieren der Antikoagulationsbehandlung Insultrezidive häufiger beobachtet werden. Die AK-Therapie wird mit Vorteil über Jahre hinaus konsequent angewandt, da das Alter keine Kontraindikation an sich darstellt, das Insultrisiko mit zunehmender Lebensdauer dagegen ansteigt.

Die Durchführung einer Dauerprophylaxe stellt bekanntlich nicht geringe Anforderungen an den Durchhaltewillen des Patienten. Ihrer Anwendung sind daher — auch abgesehen von den medizinischen Kontraindikationen — relativ enge Grenzen gesetzt.

Literatur

1. Douglas, A. S.: Anticoagulant therapy. Oxford: Blackwell Sci. Publ. 1962.
2. Wright, I. S.: Experiences with dicumarol in treatment of coronary thrombosis with myocardial infarction. Trans. Ass. Amer. Phycns **59**, 47—50 (1946).
3. —, and W. T. Foley: Use of anticoagulants in the treatment of heart disease. Amer. J. Med. **3**, 718—739 (1947).
4. — E. McDevitt, and W. T. Foley: Diagnosis and modern treatment of cerebral vascular disease. Arch. intern. Med. **96**, 552—559 (1955).
5. Askey, J. M., and C. B. Cherry: Thromboembolism associated with auricular fibrillation (continuous anticoagulant therapy). J. Amer. med. Ass. **144**, 97—100 (1950).
6. Siekert, R. G., and G. P. Sayre: Survival after occlusion of the basilar artery: Report of case. Proc. Mayo Clin. **29**, 125—130 (1954).
7. McDevitt, E., G. N. Sigmund, and I. S. Wright: A cooperative study of cerebrovascular disease. Circulation **20**, 215—223 (1959).
8. Dalsgaard-Nielsen, T.: Anticoagulation therapy of cerebral vascular diseases. Estratto dagli atti del secondo simposio attinenti alla coagulazione del sangue, Firenze Novembre 1956.
9. —, u. E. Skinhj: Antikoagulantienbehandlung von Patienten mit Thrombosis cerebri. Confin. neurol. (Basel) **17**, 315—327 (1957).
10. Schäfer, R.: Prophylaxe und Behandlung des Schlaganfalls durch Antikoagulation. Schweiz. med. Wschr. **89**, 236—239 (1959).
11. Hill, A. B., J. Marshall, and D. A. Show: A controlled clinical trial of long-term anticoagulant therapy in cerebro-vascular disease. Quart. J. Med. **29**, 597—609 (1960).
12. Millikan, C. H., R. G. Siekert, and J. P. Wishnant: Anticoagulant therapy in cerebral vascular disease-current status. J. Amer. med. Ass. **166**, 587—592 (1958).

Dr. med. H. Matthys
Med. Universitätsklinik
Bürgerspital Basel, Schweiz

Meinen Eltern

Für die Begutachtung und die aufbauende Kritik bin ich den
Herren Professoren Dr. F. Koller (medizinischer Teil) und
Dr. S. Rosin (statistischer Teil)
zu besonderem Dank verpflichtet